

Insuficiencia suprarrenal y crisis addisoniana como primera manifestación de cáncer de pulmón y metástasis suprarrenal bilateral. Caso clínico

CARLOS UTRERAS^{2,a}, RENÉ E. DÍAZ^{1,2,b}, RODRIGO ASCUI^{2,a},
RODRIGO CARO^{2,a}, JESÚS VÉLIZ^{1,2}, NELSON WOHLK^{1,2}

¹Sección de Endocrinología, Servicio de Medicina, Hospital del Salvador, Santiago de Chile.

²Departamento de Medicina Oriente, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

^aResidente de Medicina Interna.

^bResidente Becario de Endocrinología.

Recibido el 28 de febrero de 2011, aceptado el 12 de julio de 2011.

Correspondencia a:
Carlos Utreras Acevedo.
Avenida Salvador N° 364.
Providencia. Santiago.
E-mail: Utreras.carlos@gmail.com

Addisonian crisis caused by metastatic lung cancer. Report of one case

Addisonian crisis as a first manifestation of metastatic disease secondary to cancer is uncommon. We report a 63-year-old man with a history of one year of fatigue, weakness, weight loss and repeated symptomatic hypoglycemia. The cortisol stimulation test with ACTH confirmed primary adrenal insufficiency. While receiving adequate treatment with oral hydrocortisone, he presented an adrenal crisis that was treated properly. A CT scan of the lung demonstrated a nodule in the upper right lobe and bilateral adrenal tumors. The biopsy of the lesion revealed a lung adenocarcinoma. The staging with positron emission tomography using ¹⁸fluoroglucose (PET/CT¹⁸F-FDG) showed hypermetabolic uptake in the primary lung tumor and in both adrenal glands, suggesting metastatic implants.

(Rev Med Chile 2011; 139: 1196-1200).

Key words: Adrenal insufficiency; Lung adenocarcinoma; Neoplasm metastasis.

La incidencia de insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) se estima en 4 casos por millón de habitantes, siendo la prevalencia de 140 por millón de habitantes^{1,2}.

La etiología de la ISP ha cambiado en los últimos 40 años, siendo la causa autoinmune la más importante en países desarrollados, aunque a nivel mundial la tuberculosis sigue siendo la más frecuente. Entre las causas menos frecuentes se encuentran la hiperplasia suprarrenal congénita, infiltración por metástasis o infiltración por enfermedades no malignas (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis), la adrenoleucodistrofia y la hipoplasia adrenal congénita, ambas ligadas al cromosoma X³. Mucho menos frecuentes son las causas secundarias de insuficiencia suprarrenal, debido a compromiso hipotálamo-hipofisario⁴.

La ISP debida a metástasis suprarrenales se presenta generalmente durante la evolución de

una enfermedad maligna conocida. Para que esto suceda debe haber extensa infiltración metastásica suprarrenal bilateral o hemorragia⁴.

Los síntomas no específicos de insuficiencia suprarrenal incluyen fatiga, anorexia, molestias abdominales (náuseas, vómitos y dolor), deshidratación e hipotensión ortostática. Las causas primarias y secundarias de insuficiencia suprarrenal podrían diferenciarse por la hiperpigmentación de piel y mucosas, hiponatremia, hiperkalemia e hipoglicemia (especialmente en ayunas), las cuales son más frecuentes en la ISP⁴.

La crisis addisoniana como primera manifestación de un cáncer extrarrenal metastásico desconocido es inusual, lo cual no ha sido descrito en la literatura nacional⁵⁻⁹. Presentamos un paciente con crisis addisoniana cuyo diagnóstico de cáncer pulmonar con metástasis suprarrenales se hizo durante el estudio etiológico de la ISP.

Caso clínico

Paciente sexo masculino, de 63 años, con antecedentes de tabaquismo activo (40 paquetes/año), hipertensión arterial crónica y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con hipoglicemiantes orales, cardiopatía coronaria y enfermedad arterial oclusiva crónica de extremidades inferiores. Consultó por cuadro de un año de evolución de astenia, adinamia, baja de peso, hiperpigmentación de piel y mucosas, episodios de lipotimia e hipoglicemia sintomática a pesar de disminución de la terapia hipoglicemiante y antihipertensiva, con múltiples consultas en el servicio de urgencia.

Se sospechó ISP, la cual se confirmó con estudio hormonal descrito en la Tabla 1, destacando valor elevado de ACTH plasmática, ausencia de respuesta de cortisol plasmático a la estimulación con ACTH y niveles elevados de actividad renina plasmática. Se inició tratamiento con hidrocortisona 30 mg/d y acetato de fludrocortisona 0,1 mg/d.

Un mes después del inicio del tratamiento, presentó dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos y anorexia, ingresando al servicio de urgencia en regulares condiciones generales, hipotenso, taquicárdico, con signos de deshidratación; el examen cardiopulmonar era normal, abdomen blando depresible y sin signos de irritación peritoneal. Entre los exámenes de ingreso destacó hiponatremia, hiperkalemia, ausencia de leucocitosis y falla renal aguda, interpretándose el cuadro como crisis Addisoniana sin lograr identificar factor desencadenante. Se manejó con hidrocortisona i.v. y corrección del volumen extracelular con buena respuesta.

Dado el antecedente de tabaquismo crónico y búsqueda de tuberculosis como etiología de ISP se solicitó radiografía de tórax que mostró opacidad en el lóbulo pulmonar superior derecho, PPD anérgico y serología VIH negativa.

La tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen reveló lesión expansiva sólida en el ápice pulmonar derecho de 24 x 41 mm, de contornos lobulados y espiculados, con áreas de excavación central, calcificaciones gruesas y nódulo suprarrenal bilateral sólido mal definido (24 mm a derecha y 25 mm a izquierda), > 30 Unidades Hounsfield (UH), con centro necrótico, compatible con localizaciones secundarias y presencia de adenopatías retroperitoneales (Figuras 1 y 2). Se realizó fibrobroncoscopia que mostró oclusión parcial de bronquio segmentario superior derecho por infil-

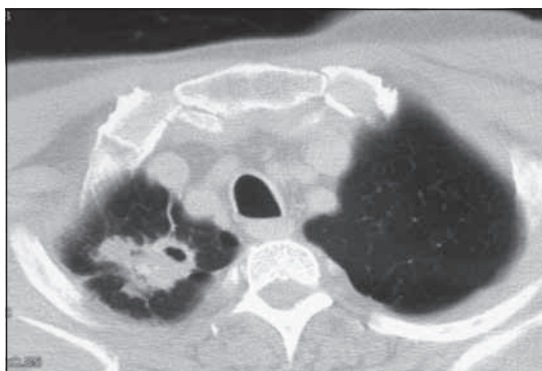


Figura 1. Lesión expansiva en ápice pulmonar derecho, sólido, de contornos lobulados y espiculados, áreas de excavación central y gruesas calcificaciones.

Tabla 1. Estudio hormonal en sangre y orina

Examen	Resultado	Valor normal
Cortisol p. basal	6,5 ug/dL	7-22 ug/dL
Cortisol p. 60 min post ACTH plasmática	6,4 ug/dL	> 18 ug/dL
ACTH plasmática	1.018 pg/mL	10 - 46 pg/mL
Actividad renina plasmática	33,61 ng/mL/h	1,3 - 4 ng/mL/h
Aldosterona plasmática	1,8 ng/dL	2,5 - 16 ng/dL
17 OHP plasmática	0,5 ng/mL	< 3 ng/mL
DHEA-S plasmática	163 ng/mL	< 3.600 ng/mL
Metanefrinas urinarias	64 ug/24 h	52 - 341 ug/24 h
Normetanefrinas urinarias	224 ug/24 h	88 - 444 ug/24 h

Cortisol p.: Cortisol plasmático; ACTH: hormona adrenocorticotropa; 17 OHP: 17 hidroxiprogesterona; DHEA-S: dehidroepian-drosterona sulfato.

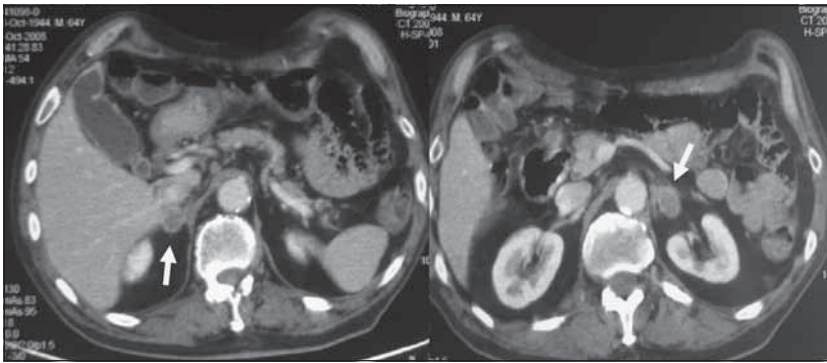


Figura 2. Nódulos suprarrenales bilaterales, sólidos, mal definidos, de centros necróticos.

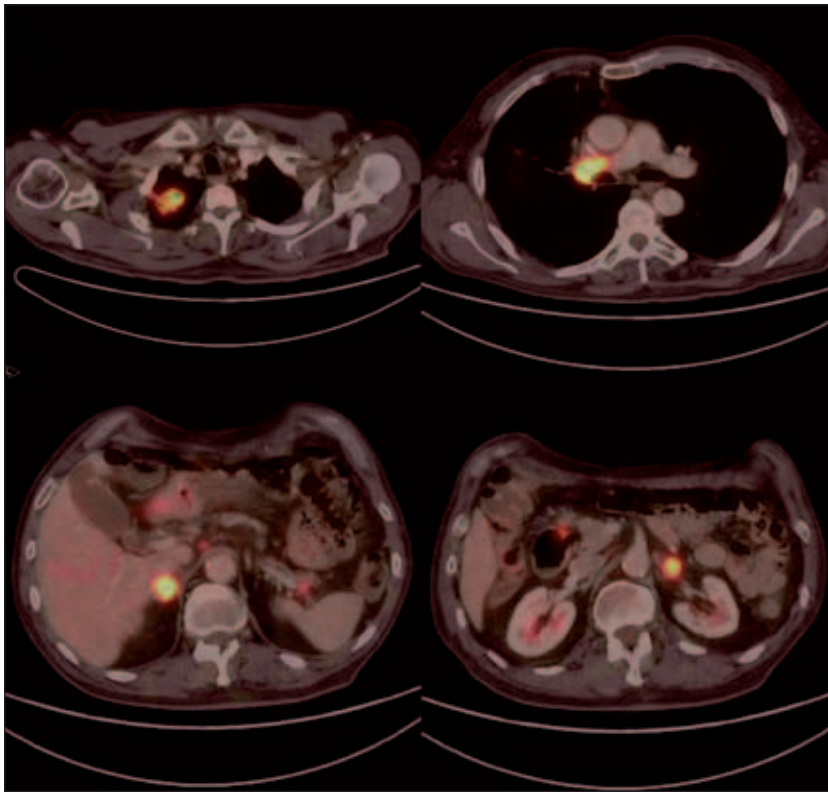


Figura 3. a. Nódulo pulmonar en vértice de lóbulo superior derecho con intensa concentración de glucosa (SUV max 8,2). **b.** Conglomerado de adenopatías en hilio pulmonar derecho, hipermetabólicas (SUV 10,6). **c y d.** Nódulos suprarrenales bilaterales, ávidos de glucosa cuyo SUV máximos a derecha fue de 11,9 y 7,4 a izquierda.

tración tumoral de mucosa, con baciloscopia (-). La citología y biopsia transbronquial mostraron focos de infiltración por adenocarcinoma pobremente diferenciado.

Dentro del estudio de neoplasia pulmonar se realizó PET/TC con ^{18}F -FDG que mostró nódulo pulmonar hipermetabólico en lóbulo superior derecho compatible con patología neoplásica, nódulos suprarrenales bilaterales con *stand-*

dized uptake value (SUV) > 10, compatible con metástasis y adenopatías hipermetabólicas en hilio pulmonar ipsilateral, retroperitoneales, hilio esplénico y omento menor (Figura 3). Con estos antecedentes se conforma el diagnóstico de cáncer pulmonar T2N2M1, etapa IV e ISP por metástasis suprarrenal bilateral y crisis addisoniana tratada. Se ingresa a cuidados paliativos falleciendo un año después de su diagnóstico.

Discusión

Las metástasis en la glándula suprarrenal no son infrecuentes como hallazgo de autopsias en los tumores diseminados, ocupando el cuarto lugar después de las metástasis pulmonares, hepáticas y óseas, lo cual podría explicarse por la abundante vascularización de las glándulas suprarrenales¹⁰. Los cánceres que más frecuentemente metastatizan a las suprarrenales son los de pulmón, estómago, esófago, hígado y vía biliar¹¹. Es probable que esta frecuencia varíe dependiendo de las prevalencias regionales de estos cánceres. Actualmente, con la utilización rutinaria de técnicas modernas de imágenes en pacientes con un tumor primario conocido, es más frecuente el hallazgo de metástasis suprarrenales ubicándolo inmediatamente en un estadio avanzado de la enfermedad.

Desde que Thomas Addison en el año 1855 describió la enfermedad que lleva su nombre, se considera que las metástasis en las glándulas suprarrenales pueden ser causante de esta patología¹². Sin embargo, la ISP por invasión metastásica bilateral es poco frecuente, siendo escaso el número de estudios que cumplen con los criterios diagnósticos de ISP, utilizando el test de estimulación de cortisol con ACTH como patrón de oro, considerándose como respuesta normal una elevación de cortisol plasmático $> 18-20 \mu\text{g/dL}$ ^{4,13}. La discordancia entre la alta frecuencia del compromiso metastásico suprarrenal y la baja presencia de ISP se podría explicar por: a) la sobreposición de síntomas entre la insuficiencia suprarrenal y el cáncer avanzado; b) debe existir $> 90\%$ de destrucción de ambas glándulas para que se manifieste la ISP y c) el uso concomitante de corticoides que podría enmascarar los síntomas de ISP¹⁴⁻¹⁶. Diversos tratamientos oncológicos pueden ser causa de ISP tales como la suspensión brusca de acetato de megestrol (un progestágeno sintético con efecto glucocorticoide) que se utiliza como antineoplásico en cáncer de mama y endometrio y como estimulador del apetito y otros medicamentos como los opioides y el 5-fluorouracilo, y tratamientos como radioterapia abdominal y quimioembolización hepática¹⁷⁻¹⁹.

La crisis addisoniana se ha descrito principalmente en el contexto de recidivas de un tumor primario y en hemorragia secundaria a metástasis, pero su presentación como manifestación inicial de una neoplasia maligna desconocida es inhabitual⁵⁻⁹. Frente a pacientes con metástasis su-

prarrenal bilateral, siempre se debe tener presente el diagnóstico de ISP, el cual debe confirmarse con el test de estimulación de cortisol con ACTH, ya que el tratamiento puede mejorar la calidad de vida y prevenir la ocurrencia de crisis adisoniana. La TC permite determinar tamaño de la lesión, características de los bordes, heterogeneidad, bilateralidad que junto con la medición del coeficiente de atenuación expresado en UH podría diferenciar lesiones benignas de malignas. Un valor basal de corte de 10 UH discrimina adenomas de otras lesiones, con 71 % de sensibilidad y 98% de especificidad²⁰. En nuestro paciente, el coeficiente de atenuación fue >30 UH sugiriendo etiología maligna de la lesión. Con fines de etapificación y confirmación de metástasis suprarrenales se realizó PET/TC ^{18}F -FDG cuyo valor SUV es muy sugerente de metástasis. Se considera que PET/TC ^{18}F -FDG tiene alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de 93%, 90% y 94% respectivamente para el diagnóstico de lesiones suprarrenales malignas²¹.

En conclusión en pacientes con diagnóstico de cáncer con metástasis suprarrenal bilateral, siempre se debe considerar la aparición de ISP, que debería ser confirmada bioquímicamente ya que el cuadro clínico es poco específico. Además, el tratamiento sustitutivo para la ISP es sencillo, efectivo y puede mejorar sustancialmente la calidad de vida de los pacientes. El TC y PET/TC ^{18}F -FDG son técnicas precisas, no invasivas que permiten diferenciar lesiones benignas de malignas.

Referencias

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881-93.
2. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4882-90.
3. Chakera AJ, Vaidya B. Addison Disease in Adults: Diagnosis and Management. *Am J Med* 2010; 123 : 409-13.
4. Taub YR, Wolford RB. Adrenal insufficiency and other adrenal oncologic emergencies. *Emerg Med Clin N Am* 2009; 27: 271-82.
5. Slrachalnan E, Kalemkerlan GP. Adrenal insufficiency as the initial manifestation of non-small lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 : 4598-600.

6. Mohammad K, Sadikot RT. Adrenal Insufficiency as a presenting manifestation of nonsmall cell Lung Cancer. *South Med J* 2009; 102 : 665-7.
7. Gul W, Qazi AM, Barde C. Gastric carcinoma presenting with adrenal insufficiency caused by bilateral adrenal metastasis. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 998.
8. Van Laar JA, Grool N, Feelders RA. Adrenal insufficiency occurring seven years after nephrectomy for renal cell cancer. *Acta Oncol* 2007; 46: 121-2.
9. Oo TH, Martin L, Hesketh PJ. Adrenal hemorrhage secondary to metastasis from Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2002; 4: 183-5.
10. Lam KY. The pathology of adrenal tumours. *Cancer J* 1994; 7: 181-187.
11. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30 year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 96-101.
12. Addison T. On the constitutional and local effects of diseases of the supra-renal capsules. London: Samuel Highley, 1855.
13. Lutz A, Stojkovic M, Schmidt M, Arlt W, Allolio B, Reincke M. Adrenocortical function in patients with macrometastases of the adrenal gland. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 91-7.
14. Gamelin E, Beldent V, Rousselet MC, Rieux D, Rohmer V, Ifrah N, et al. Non Hodgkin's lymphoma presenting with primary adrenal insufficiency: A disease with an underestimated frequency? *Cancer* 1992; 69: 2333-6.
15. Kung AW, Pun KK, Lam K, Wang C, Leung CY. Addisonian crisis as presenting feature in malignancies. *Cancer* 1990; 65: 177-9.
16. Muñoz A, Oñate J, Mañé JM, Rubio I, Fernández R, Barceló JR, et al. Crisis addisoniana como primera manifestación de insuficiencia suprarrenal en paciente diagnosticado de cáncer de pulmón. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 35-7.
17. Taub YR, Wolford RW. Adrenal insufficiency and other adrenal oncologic emergencies. *Emerg Med Clin N Am* 2009; 27: 271-82.
18. Harris LN, Ragaz J. Ventricular arrhythmia and adrenal insufficiency after fluorouracil: new side effects of an old drug. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 326-8.
19. Redd DC, Soulen MC, Crooks GW. Bilateral adrenal hemorrhage resulting in acute adrenal insufficiency as an unusual complication of hepatic arterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 271-4.
20. Boland GW. Adrenal imaging: from addison to algorithms. *Radiol Clin North Am* 2011; 49 : 511-28.
21. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, Takalkar A, El-Haddad G, Potenza S et al. ¹⁸F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004; 45: 2058-62.